

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ D-ХИРО-ИНОЗИТОЛА ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

ВВЕДЕНИЕ И АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является распространенным эндокринным расстройством, развивающимся у 10–15% женщин репродуктивного возраста. Он характеризуется биохимическими или клиническими признаками гиперандрогении, хронической ановуляцией и кистозной дегенерацией яичников [1]. В результате многих исследований установлено, что представленные теории развития СПКЯ могут быть объединены под «знаменем» первичной инсулинорезистентности (ИР), что позволило по-новому подойти к рассмотрению некоторых вопросов патогенеза заболевания [2].

ИР – это состояние, при котором клетки, ткани или весь организм не реагируют на инсулин, требуя повышенного количества гормона для получения биологического эффекта. Это обстоятельство, в свою очередь, приводит к так называемой «компенсаторной гиперинсулинемии», происходит увеличение секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы, в то время как уровень глюкозы в крови остается в нормальном диапазоне. Распространенность ИР среди пациенток с дисфункцией яичников чрезвычайно велика – по мнению ряда авторов, она наблюдается у 90–100% больных с ожирением и у 26–41% с нормальной массой тела [3]. В настоящее время доказана ассоциация между ИР и яичниковой гиперандрогенией [4]. В яичниках человека были идентифицированы инсулиновые рецепторы и рецепторы инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1). При повышенном уровне инсулин воздействует на эти рецепторы, тем самым способствуя нарушению стимуляции стероидогенеза [5]. Возникающая гиперандрогения сопровождается чрезмерной продукцией эстрогена в жировой ткани, который, в свою очередь, определяет перепроизводство гонадотропинов, особенно лютеинизирующего гормона (ЛГ) [6]. Повышенный уровень циркулирующего инсулина у женщин с СПКЯ вместе с высоким уровнем ЛГ может останавливать рост фолликулов, тем самым способствуя возникновению ановуляции. К тому же, инсулин напрямую подавляет синтез гепатоцитами глобулина, связывающе-

го половые гормоны (ГСПГ), что приводит к значительному увеличению свободного биодоступного тестостерона [7]. Андрогены усиливают липолиз, это сопровождается увеличением свободных жирных кислот (СЖК). Попадая в системный кровоток, СЖК нарушают поглощение глюкозы и ее утилизацию в мышечной ткани через цикл Randle (цикл «глюкоза – ЖК»), усиливая таким образом периферическую ИР. Кроме того, СЖК оказывают прямое токсическое воздействие на β -клетки поджелудочной железы (эффект липотоксичности). В условиях ИР и избытка СЖК нарушается обмен липидов и развивается атерогенная дислипидемия [8].

Существует мнение, что при СПКЯ имеет место селективная резистентность к инсулину, развивающаяся на пострецепторном уровне. В разных исследованиях действительно обнаружены дефекты передачи сигналов инсулина через субстраты инсулиновых рецепторов IRS-1, Akt2, PI3-k, AS160/TBC1D4, и этим объясняется снижение активности инсулина при транспорте глюкозы [6]. Данные литературы свидетельствуют, что гиперинсулинемия может быть как одной из причин развития СПКЯ, так и одним из его проявлений.

В последние годы изучается и обсуждается вопрос о целесообразности применения сенситайзеров – лекарственных препаратов, влияющих на чувствительность к инсулину. Использование этих препаратов направлено на предотвращение или компенсацию ассоциированных с ИР и гиперинсулинемией метаболических нарушений, а также на улучшение функции репродуктивной системы.

В настоящее время с этой целью при лечении женщин с СПКЯ и ИР наиболее часто используется метформин [9]. Однако результаты проведенных крупных рандомизированных исследований свидетельствуют о том, что метформин не является универсальным средством для терапии СПКЯ: на фоне применения метформина, несмотря на нормализацию некоторых биохимических показателей, не достигается значительная потеря массы тела, не улучшаются дерматологические проявления гиперандрогении, не увеличивается частота наступления беременностей [10]. Имеющаяся гетерогенность клинических проявлений СПКЯ предполагает, что терапев-

Т.Л. АРХИПКИНА
к. мед. н., ГУ «Институт проблем
эндокринной патологии
им. В.Я. Данилевского
НАМН Украины», г. Харьков

Л.П. ЛЮБИМОВА
ГУ «Институт проблем эндокринной
патологии им. В.Я. Данилевского
НАМН Украины», г. Харьков

DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2018.45.57-62>

тическая стратегия должна учитывать индивидуальные особенности пациентки и, следовательно, разрабатывать новые фармакологические и/или не фармакологические методы терапии [11].

В течение последних двух десятилетий сообщалось об эффективности применения инозитола в нормализации клинических и гормональных нарушений, связанных с СПКЯ [12]. Инозитол был открыт еще в 19 веке, но классифицировали его в качестве витамина группы В лишь в 1928 году. В течение многих десятилетий это вещество не расценивалось учеными, как нечто необходимое для здоровья человека. Однако сегодня, когда высокие технологии позволяют увидеть материю до самых мелких деталей, стало совершенно ясно, что свойства инозитола по-настоящему уникальны и неповторимы. Инозитолы присутствуют в клетках как в виде свободной формы, так и в качестве компонентов мембранных фосфоинозитидов и участвуют в разнообразных функциях, включая рост и выживание клеток, развитие и функционирование периферических нервов, остеогенез и репродукцию [13]. Наиболее изученными в настоящее время являются два из девяти существующих стереоизомеров – мио-инозитол (Myo Inositol, MI) и D-хиро-инозитол (D-chiro-inositol, DCI), которые играют важную роль в физиологии и лечении СПКЯ.

Инозитолы (инозиты) – это химически стабильные молекулы, присутствующие в пище. Они содержатся во фруктах, в основном, в дыне и апельсинах, злаках с высоким содержанием отрубей, орехах и бобовых, гречневой крупе. Инозиты не считаются незаменимыми, поскольку могут быть образованы эндогенно из глюкозы. Синтез начинается с глюкозо-6-фосфата, который превращается в инозитол-3-фосфат, а потом дефосфорилируется инозитолмонофосфатазой-1 в свободный MI. Затем из MI с помощью фермента эпимеразы синтезируется DCI [14]. Активность данного инсулинозависимого фермента сильно влияет на внутриклеточные пропорции этих двух молекул (MI и DCI) в жировой, печеночной и мышечной тканях.

Инозитол и его стереоизомеры классифицируются как инсулиносенсибилизаторы и действуют в качестве второго проводника путей передачи инсулина. На самом деле действие инсулина опосредуется двумя различными медиаторами инозитолфосфогликана (IPG), включающими либо MI, либо DCI, которые высвобождаются при гидролизе липидов гликозилфосфатидинозитола на внешней стороне клеточной мембраны. IPG, в свою очередь, активирует ключевые ферменты, контролируемые окислительный и неокислительный метаболизм глюкозы, влияя на внутриклеточные метаболические процессы. И MI, и DCI, содержащиеся в IPG, уменьшают IP [15]. Инозитол, присутствующий в фосфолипидах, может стимулировать производство лецитина, служит важным компонентом структурных липидов, а также контролирует метаболизм жиров и липидов.

DCI является участником обмена веществ в организме, проводником инсулина в клетку, активатором ферментов, регулирующих метаболизм глюкозы, поддерживает продукцию аденозинтрифосфата в цикле Кребса, оказывает антидиабетическое действие [16].

При влиянии на функционирование яичников каждый из инозитолов имеет свои особенности. Так, DCI участвует в инсулин-опосредованном синтезе андрогенов, в то время как MI опосредует передачу глюкозы и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). В здоровом яичнике эти действия протекают в равновесии, что позволяет поддерживать нормальные гормональные уровни и функцию яичников. В поликистозном яичнике у пациенток с СПКЯ наблюдается сильная дисрегуляция метаболизма инозитола, характеризующаяся дисбалансом, сопровождающимся избытком MI и дефицитом DCI, а также снижением активности эпимеразы. Снижение уровня DCI происходит в сыворотке крови, в то время как в моче его содержание повышено. Установлено, что дефицит DCI сопровождается нарушениями в углеводном обмене, связанными с IP [20], а его клиренс в моче обратно коррелирует с IP и является ее сильным независимым прогностическим фактором [17]. Недавнее исследование показало, что DCI способен снижать экспрессию генов CYP19A1, P450scc и ИФР-1 в дозозависимом режиме, таким образом подтверждая свою роль модулятора уровней инсулина в яичнике [19]. Дополнительное введение DCI в небольших дозах может повышать чувствительность к инсулину, снижать уровень андрогенов и восстанавливать регулярность менструального цикла (МЦ). Однако при применении в более высоких дозах или при избыточном дефектном преобразовании из MI DCI может приводить к увеличению инсулин-опосредованного биосинтеза андрогенов в яичниках [18] и ухудшать овариальный ответ, несмотря на нормализацию параметров IP [21].

Учитывая уникальные фармакологические данные инозитолов, некоторые исследователи предлагают использование их в профилактике и лечении СПКЯ. В частности, на Международной конференции во Флоренции в 2013 году было рассмотрено применение инозитолов при вспомогательных репродуктивных технологиях [22].

Производство DCI налажено в Италии, а получают его из стручков рожкового дерева. DCI входит в состав Проталиса. Каждая таблетка содержит 500 мг DCI, 200 мкг фолиевой кислоты (ФК), 1,25 мкг витамина B₁₂, 1,0 мг марганца.

ФК участвует во множестве обменных процессов и является кофактором многих ферментативных реакций синтеза аминокислот, таких как метионин, серин, глицин, нуклеиновых кислот, пуринов, пиримидинов, витаминов. Кроме того, ФК повышает содержание холина в сыворотке крови, препятствуя жировой инфильтрации печени и улучшая функционирование кишечника [23]. В то же время дефицит ФК, витаминов B₆, B₁₂ в сыворотке крови является риском увеличения секреции гомоцистеина. Под влиянием гипергомоцистеинемии происходит повышение экспрессии провоспалительных цитокинов, изменение биодоступности оксида азота, индукция оксидативного стресса, активация апоптоза и дефектного метилирования, что приводит к нарушению стероидогенеза в яичниках и бесплодию [24].

Марганец, входящий в комплекс Проталиса – жизненно необходимый микроэлемент, который содержится во всех органах и тканях. Марганец входит в состав многих фермен-

тов, улучшает обмен белков, причастен к регуляции обмена глюкозы, витаминов, липидов, влияет на репродуктивную функцию. Не только дефицит, но и чрезмерное количество марганца может наносить организму вред, что проявляется в большинстве случаев нарушением функционирования центральной и периферической нервной системы.

Цель исследования: изучить эффективность применения Проталиса у больных с СПКЯ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 40 женщин в возрасте от 22 до 30 лет (средний возраст – $24,4 \pm 0,8$ года), которым на основании критериев Роттердамского консенсуса 2003 года (хроническая ановуляция, гиперандрогения, эхографические признаки поликистозных яичников) был поставлен диагноз СПКЯ. Основными жалобами были нарушения МЦ и первичное бесплодие длительностью от 2 до 4 лет. Все обследованные оказались резистентными к проводимому ранее лечению кломифена цитратом. Обязательным условием включения в обследование являлось отсутствие гормональной терапии в течение 6 месяцев.

Проталис применялся по 1 таблетке 2 раза в сутки в течение трех месяцев. После окончания приема женщинам, у которых не наступила беременность, для восстановления фертильности назначался кломифена цитрат по стандартной схеме. Основными критериями оценки эффективности терапии считалось уменьшение гиперинсулинемии и ИР, гиперандрогении, нормализация МЦ и наступление беременности. Группу контроля составили 20 здоровых женщин с нормальной менструальной функцией, которые обратились в клинику для уточнения состояния репродуктивной системы перед планированием беременности.

Антропометрическое исследование включало определение индекса массы тела (ИМТ). Характер распределения жировой ткани оценивали по соотношению окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ), величина которого свыше 0,85 свидетельствует об андроидном типе ожирения. Степень гирсутизма оценивали по шкале Ферримана-Голлвея.

Изучение гормонального статуса проводили путем определения базальных уровней ФСГ и ЛГ, общего тестостерона, ГСПГ и антимюллерового гормона (АМГ) с помощью наборов для иммуноферментного анализа. Измерение уровня гормонов в сыворотке крови проводили на 2–3 день МЦ на анализаторе Stat Fax 3100 (США). Индекс свободных андрогенов (ИСА) рассчитывали по формуле: (общий тестостерон/ГСПГ) \times 100%.

Определение уровня гомоцистеина в сыворотке крови проводили с использованием наборов Architect system (Германия), концентрацию ФК определяли фотометрическим методом на спектрометре СФ-46.

Исследование углеводного обмена включало определение глюкозы натощак, проведение стандартизированного двухчасового перорального теста толерантности к глюкозе, результаты которого оценивали в соответствии с критериями ВОЗ. Для определения уровня иммунореактивного инсулина (ИРИ) использовали тест-системы фирмы DRG (США).

Оценку степени выраженности ИР проводили путем определения индекса НОМА-ИР (концентрация ИРИ натощак (мкЕД/мл) \times глюкоза натощак (ммоль/л) / 22,5), уровень НОМА-ИР выше 2,5 расценивался как объективный критерий ИР.

Состояние липидного спектра крови оценивали по уровню холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП).

Контроль параметров фолликулогенеза и наличия овуляции проводили на аппарате Aloka prosound SSD-3500SX (Япония) с использованием датчика с частотой 7,5 М гомоцистеина на 11, 13, 15, 17-й дни МЦ, графика ректальной температуры и тестов на овуляцию.

Проведенное исследование соответствует морально-этическим нормам и принципам Хельсинской декларации, Конвенции Совета Европы по правам человека и биомедицины (1997 г.), положениям ВОЗ, Международного совета медицинских научных обществ, Международного кодекса медицинской этики (1983 г.), требованиям и нормам регистрации лекарственных препаратов для человека (2002 г.), типичным положениям по вопросам этики МЗ Украины № 523 от 12.07.2012 г. и соответствующим законам Украины о соблюдении прав человека.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью стандартного пакета статистических расчетов Microsoft Excel. Для сравнения средних значений величин в двух независимых выборках использовали параметрический t-критерий Стьюдента. Корреляцию количественных переменных оценивали с помощью коэффициента корреляции Пирсона. Статистически значимыми считались отличия при уровне достоверности $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате проведенного исследования выявлено, что на фоне монотерапии Проталисом у 21 (52,5%) пациентки с СПКЯ восстановилась регулярность МЦ, у 16 (40%) циклы стали овуляторными, у трех (7,5%) наступила беременность. Применение Проталиса также повысило эффективность последующей стимуляции кломифена цитратом у ранее кломифено-резистентных пациенток, что привело к наступлению беременности еще у 8 (20%) обследованных с СПКЯ. Таким образом, после проведенной терапии беременность наступила у 27,5% женщин. В то же время за период наблюдения не выявлено статистически значимой динамики изменения ИМТ, соотношения ОТ/ОБ и показателей гирсутизма.

Через 3 месяца от начала терапии отмечена тенденция к снижению концентрации ЛГ в сыворотке крови. Колебания уровня ФСГ за период наблюдения не были статистически значимы. Коэффициент ЛГ/ФСГ также существенно не изменился, а его среднее значение достоверно ($p < 0,001$) превышало соответствующий показатель здоровых женщин (табл. 1).

Уровень общего тестостерона рассматривается в качестве первой линии оценки гиперандрогении у женщин с СПКЯ. Средняя его концентрация достоверно ($p < 0,001$) превышала показатели контрольной группы. В процессе лечения содержание тестостерона в крови значительно ($p < 0,02$) снизилось, но не достигло показателей здоровых

Таблиця 1. Показатели углеводного и липидного обменов до и после лечения, $\bar{X} \pm S_r$

Показатели	Пациентки с СПКЯ, n = 40		Контрольная группа, n = 40
	До лечения	После лечения	
Глюкоза, ммоль/л	4,6 ± 0,1 ¹	4,4 ± 0,2 ¹	4,2 ± 0,1
ИРИ, мкМЕ/мл	12,9 ± 0,3 ^{1,2}	10,8 ± 0,2 ¹	10,1 ± 0,3
ИРИ через 120 мин. после нагрузки глюкозой, мкМЕ/мл	32,6 ± 2,4 ^{1,2}	20,8 ± 0,9 ¹	16,2 ± 0,2
НОМА-IR	2,9 ± 0,2 ^{1,2}	2,3 ± 0,2 ¹	1,9 ± 0,1
ХС, ммоль/л	4,44 ± 0,02 ^{1,2}	4,31 ± 0,0 ²	4,11 ± 0,02
ТГ, ммоль/л	1,23 ± 0,01 ^{1,2}	1,09 ± 0,01 ¹	0,87 ± 0,01
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,88 ± 0,01 ^{1,2}	1,21 ± 0,01 ¹	1,35 ± 0,01

¹ значимость различий относительно контрольной группы;

² значимость различий до и после лечения

женщин. Концентрация эстрадиола у обследованных была снижена ($p < 0,001$) и практически не менялась на фоне терапии Проталисом.

Уровень ГСПГ у обследуемых пациенток до лечения был вдвое меньше аналогичного показателя здоровых женщин ($p < 0,001$), а в динамике исследования было отмечено его повышение на 37,5%. При этом средние значения ГСПГ в исследуемой группе все же оставались значительно более низкими по сравнению с контрольной группой.

Наиболее информативным показателем гиперандрогении для диагностики СПКЯ считается ИСА. У обследованных нами больных ИСА до начала терапии был значительно повышен ($10,1 \pm 1,2\%$, $p < 0,001$). В процессе лечения наблюдалось его снижение за счет повышения концентрации ГСПГ и уменьшения уровня тестостерона. Однако несмотря на позитивную динамику, ИСА не достигал значений, которые соответствуют таковым у здоровых женщин.

Наиболее выраженная динамика наблюдалась в показателях углеводного обмена (табл. 2). Проведенное лечение не оказывало влияния на уровень глюкозы натощак, при этом зарегистрированы существенные позитивные изменения в показателях ИРИ и НОМА-IR. У больных СПКЯ средний уровень инсулина ($p < 0,001$) и НОМА-IR ($p < 0,01$)

достоверно превышали показатели контрольной группы. После нагрузки глюкозой при проведении глюкозотолерантного теста содержание в крови инсулина также было значительно повышено. Через 3 месяца по окончании лечения отмечено существенное ($p < 0,001$) снижение ИРИ натощак и после нагрузки глюкозой ($p < 0,001$), а также снизился НОМА-IR ($p < 0,02$). Однако несмотря на позитивную динамику, уровни этих показателей не достигли значений здоровых женщин.

У женщин с СПКЯ имеется дислипидемия, возникающая еще в молодом возрасте, которая требует ранней диагностики и корригирующей терапии. Аналогичные данные получены у обследованных нами пациенток. Предложенная терапия привела к значительным изменениям липидного обмена. В процессе лечения происходило существенное снижение уровней ХС ($p < 0,001$), ТГ ($p < 0,001$) и достоверное ($p < 0,001$) повышение ХС ЛПВП.

На фоне применения Проталиса отмечена позитивная динамика в секреции ФК и гомоцистеина. У больных с СПКЯ фоновый средний уровень ФК был значительно ниже ($p < 0,001$) средних показателей здоровых женщин, а у 50% пациенток выявлена гипергомоцистеинемия. На тесную связь между этими показателями указывает наличие

Таблиця 2. Гормональные и биохимические показатели до и после лечения, $\bar{X} \pm S_r$

Показатели	Пациентки с СПКЯ, n = 40		Контрольная группа, n = 40
	До лечения	После лечения	
ЛГ, МЕ/л	11,2 ± 0,4 ¹	10,6 ± 0,5 ¹	5,4 ± 0,2
ФСГ, МЕ/л	3,2 ± 0,2	3,4 ± 0,2	3,6 ± 0,3
ЛГ/ФСГ	3,7 ± 0,2 ^{1,2}	3,2 ± 0,1 ¹	1,5 ± 0,1
Тестостерон общий, нмоль/л	3,9 ± 0,2 ^{1,2}	3,2 ± 0,2 ¹	2,3 ± 0,1
ГСПГ, нмоль/л	36,7 ± 2,1 ^{1,2}	49,8 ± 2,2 ¹	65,4 ± 1,6
ИСА, %	10,1 ± 1,2 ^{1,2}	6,4 ± 0,5 ¹	3,4 ± 1,1
Эстрадиол, нмоль/л	0,22 ± 0,01 ¹	0,24 ± 0,01 ¹	0,45 ± 0,02
АМГ, нг/мл	11,4 ± 1,1 ¹	9,8 ± 0,9 ¹	3,8 ± 0,2
Прогестерон, нмоль/л	3,9 ± 0,2 ^{1,2}	12,6 ± 0,2 ¹	36,6 ± 0,3
ФК, ммоль/л	52,1 ± 1,1 ^{1,2}	58,6 ± 1,1 ¹	64,9 ± 1,1
Гомоцистеин, мкмоль/л	11,6 ± 0,4 ^{1,2}	9,4 ± 0,4 ¹	8,2 ± 0,2

¹ значимость различий относительно контрольной группы;

² значимость различий до и после лечения

корреляции ($r = 0,524$; $p < 0,001$). Назначение Проталиса приводило к достоверному повышению концентрации ФК ($p < 0,001$) и снижению гомоцистеина ($p < 0,001$), причем у больных с нормальной массой тела через 3 месяца от начала терапии уровни ФК и гомоцистеина достигали значений здоровых женщин.

На сегодняшний день об эффективности лечения СПКЯ можно судить по изменению уровня АМГ. В литературе практически отсутствуют данные о динамике АМГ на фоне применения DCI. У обследованных нами женщин с СПКЯ средний уровень АМГ достоверно превышал показатели здоровых. Через 3 месяца от начала терапии средний уровень АМГ практически не изменялся. Однако при детальном анализе оказалось, что при наступлении беременности АМГ значительно снизился и составил $6,8 \pm 0,2$ нг/мл.

Наше исследование было слишком коротким, чтобы дать объективную оценку влиянию Проталиса на динамику АМГ. Снижение его уровня на фоне применения DCI можно объяснить изменениями, приведшими к уменьшению секреции андрогенов, в частности общего тестостерона, и повышению ГСПГ. Кроме того, снижение содержания АМГ может быть связано с уменьшением гиперинсулинемии и ИР. В то же время нельзя исключать зависимость восстановления репродуктивной функции от прямого воздействия Проталиса на так называемые «чувствительные» яичники.

Данные литературы показывают, что при увеличении длительности применения DCI имеющиеся изменения могут стать более значительными [25].

Поскольку нормализация андрогенного статуса является ключевым моментом в лечении СПКЯ, исходя из полученных нами данных, можно говорить о целесообразности планирования долгосрочного применения Проталиса при гиперандрогении, ановуляции и резистентности к инсулину у данного контингента женщин.

ВЫВОД

Результаты этого исследования показали, что применение Проталиса в лечении СПКЯ улучшает показатели гормонального фона, углеводного и липидного обменов. Использование данного продукта приводит к увеличению содержания в крови фолиевой кислоты и уменьшению гипергомоцистеинемии, тем самым способствуя улучшению функции эндотелия. Монотерапию Проталисом можно рекомендовать в качестве предварительной терапии, потенцирующей эффекты кломифена цитрата. Применение D-хиро-инозитола в настоящее время рассматривается как метод улучшения резистентности к инсулину. Поэтому целесообразно рассмотреть применение Проталиса в комплексе с препаратами, используемыми при стандартных схемах терапии СПКЯ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Подзолкова, Н. М. Современные представления о синдроме поликистозных яичников / Н.М. Подзолкова, Ю.А. Колода // Фарматека. – 2016. – №3. – С. 8–15.
2. Рыбалка, А.Н. Инсулинорезистентность и ее коррекция у больных с синдромом поликистозных яичников / А.Н. Рыбалка, Ю.К. Памфамиров, В.А. Заболотнов и др. // Здоровье женщины. – 2009. – №4. – С. 125–127.
3. Rybalka, A.N., Pamfamirov, Y.K., Zabolotnov, V.A., et al. "Insulin resistance and its correction in patients with polycystic ovary syndrome." *Woman's Health* 4 (2009): 125–7.
4. Marshall, J.C., Dunaif, A. "All women with PCOS should be treated for insulin resistance." *Fertil Steril* 97.1 (2012): 18–23.
5. Macut, D., Bjekić-Macut, J., Rahelić, D., et al. "Insulin and the polycystic ovary syndrome." *Research and Clinical Practice* 130 (2017): 163–70.
6. El Hayek, S., Bitar, L., Hamdar, L.H., et al. "Poly Cystic Ovarian Syndrome: An Updated Overview." *Front Physiol* 7 (2016): 124. DOI: 10.3389/fphys.2016.00124
7. Højlund, K. "Metabolism and insulin signaling in common metabolic disorders and inherited insulin resistance." *Dan Med J* 61.7 (2014). Article ID B4890.
8. Toprak, S., Yönm, A., Kahir, B., et al. "Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovary syndrome." *Horm Res* 55.2 (2001): 65–70.
9. Xu, X.F., De Pergola, G., Bjorntorp, P. "Testosterone increases lipolysis and the number of b-adrenoceptors in male rat adipocytes." *Endocrinology* 128.1 (1991): 379–82.
10. Diamanti-Kandarakis, E., Economou, F., Palimeri, S., Christakou, C. "Metformin in polycystic ovary syndrome." *Ann NY Acad Sci* 1205 (2010): 192–8.
11. Tang, T., Glanville, J., Hayden, C.J. "Combined lifestyle modification and metformin in obese patients with polycystic ovary syndrome. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicentre study." *Hum Reprod* 21.1 (2006): 80–9.
12. Tang, T., Lord, J.M., Norman, R.J. "Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility." *Cochrane Database Syst Rev* 16.5 (2012): CD003053.
13. Nestler, J.E., Unfer, V. "Reflections on inositol(s) for PCOS therapy: steps toward success." *Gynecological Endocrinology* 31.7 (2015): 501–5. DOI: 10.3109/09513590.2015.1054802
14. Di Paolo, G., De Camilli, P. "Phosphoinositides in cell regulation and membrane dynamics." *Nature* 443 (2006): 651–7.
15. Sortino, M.A., Salomone, S., Carruba, M.O., Drago, F. "Polycystic Ovary Syndrome: Insights into the Therapeutic Approach with Inositols." *Frontiers in Pharmacology* 8 (2017): 341. DOI: 10.3389/fphar.2017.00341
16. Unfer, V., Nestler, J.E., Kamenov, Z.A., et al. "Effects of Inositol(s) in Women with PCOS: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials." *International Journal of Endocrinology* (2016): 1849162. DOI: 10.1155/2016/1849162
17. Whiting, L., Danaher, R.N., Ruggiero, K., et al. "D-chiro-Inositol Attenuates Epinephrine-stimulated Hepatic Glucose Output in the Isolated Perfused Liver Independently of Insulin." *Horm Metab Res* 45.5 (2013): 394–7. DOI: 10.1055/s-0032-1330016
18. Baillargeon, J.P., Diamanti-Kandarakis, E., et al. "Altered D-chiro-inositol urinary clearance in women with polycystic ovary syndrome." *Diabetes Care* 29.2 (2006): 300–5.
19. Nestler, J.E., Jakubowicz, D.J., de Vargas, A.F., et al. "Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolyglycan mediators as the signal transduction system." *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 83.6 (1998): 2001–5. DOI: 10.1210/jc.83.6.2001
20. Sacchi, S., Marinaro, F., Tondelli, D., et al. "Modulation of gonadotrophin induced steroidogenic enzymes in granulosa cells by d-chiroinositol." *Reprod Biol Endocrinol* 14.1 (2016): 52–60. DOI: 10.1186/s12958-016-0189-2
21. Galazis, N., et al. "D-Chiro-inositol and its significance in polycystic ovary syndrome: a systematic review." *Gynecol Endocrinol* 27.4 (2011): 256–62. DOI: 10.3109/09513590.2010.538099
22. Cheang, K.I., Baillargeon, J.P., Essah, P.A., et al. "Insulin-stimulated release of D-chiro-inositol-containing inositolphosphoglycan mediator correlates with insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome." *Metabolism* 57.10 (2008): 1390–7. DOI: 10.1016/j.metabol.2008.05.008
23. Bevilacqua, A., Carlomagno, G., Gerli, S., et al. "Results from the International Consensus Conference on myo-inositol and D-chiro-inositol in Obstetrics and Gynecology – assisted reproduction technology." *Gynecol Endocrinol* 31.6 (2015): 441–6. DOI: 10.3109/09513590.2015.1054802
24. Кузнецова, И.В. Фолиевая кислота и ее роль в женской репродукции / И.В. Кузнецова, В.А. Кононова // Гинекология. – 2014. – №4. – С. 17–23.
25. Kuznetsova, I.V., Kononova, V.A. "Folic acid and its role in the female reproduction of citratomerase." *Gynecology* 4 (2014): 17–23.
26. Тапильская, Н.И. Устранение дефицита фолатов – основная стратегия коррекции гомоцистеинзависимой эндотелиальной дисфункции / Н.И. Тапильская, С.Н. Айдуков // Гинекология. – 2013. – №3. – С. 70–74.
27. Tapilskaya, N.I., Aydukov, S.N. "Folate deficiency elimination - the main strategy of correctomiphene citratome homocysteine-dependent endothelial dysfomlofena citratoma." *Gynecology* 3 (2013): 70–4.
28. Ozay, A.C., Emekci Ozay, O., Okyay, R.E., et al. "Different Effects of Myoinositol plus Folic Acid versus Combined Oral Treatment on Androgen Levels in PCOS Women." *International Journal of Endocrinology* (2016). DOI: 10.1155/2016/3206872

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ D-ХИРО-ИНОЗИТОЛА ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Т.Л. Архипкина, к. мед. н., ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков

Л.П. Любимова, ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является распространенным эндокринным расстройством, развивающимся у 10–15% женщин репродуктивного возраста. В течение последних двух десятилетий активно изучается эффективность применения инозитолов в нормализации клинических и гормональных нарушений, связанных с СПКЯ. Инозитол и его стереоизомеры классифицируются как инсулиносенсибилизаторы и действуют в качестве второго проводника путей передачи инсулина. Наиболее изученными в настоящее время являются два из девяти существующих стереоизомеров – мио-инозитол и D-хиро-инозитол, которые играют важную роль в физиологии и лечении СПКЯ.

Целью исследования стало изучение эффективности применения Проталиса у больных с СПКЯ. Было обследовано 40 женщин с СПКЯ (средний возраст $24,4 \pm 0,8$ года), резистентных к проводимому ранее лечению кломифена цитратом. Проталис назначался в течение трех месяцев, после окончания приема Проталиса для восстановления фертильности применяли кломифена цитрат по стандартной схеме. Определяли уровни лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, глобулина, связывающего половые гормоны, общего тестостерона, антимюллерового гормона, гомоцистеина, фолиевой кислоты, рассчитывали индекс свободных андрогенов. Исследовали в сыворотке крови инсулин натощак и через 120 минут после нагрузки глюкозой, рассчитывали индекс HOMA-IR, изучали показатели липидного обмена.

Монотерапия Проталисом позволила нормализовать менструальный цикл у 52,5% участниц исследования, восстановить овуляцию у 40%, способствовала наступлению беременности у 7,5% больных с СПКЯ, в комбинации с кломифена цитратом у 27,5% женщин, ранее устойчивых к кломифена цитрату.

Не выявлено динамики изменения индекса массы тела, соотношения окружность талии/окружность бедер и гирсутизма. Установлено уменьшение гиперандрогении за счет снижения тестостерона и повышения глобулина, связывающего половые гормоны, улучшились показатели углеводного, липидного обмена, фолатного статуса.

Монотерапию Проталисом можно рекомендовать больным с СПКЯ в качестве предварительной подготовки, потенцирующей эффекты кломифена цитрата, при наличии инсулинорезистентности. Целесообразно рассмотреть применение Проталиса в комплексе с препаратами, применяемыми при стандартных схемах лечения СПКЯ.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, гиперандрогения, инозитол, Проталис.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ D-ХИРО-ИНОЗИТОЛУ ПРИ СИНДРОМІ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ

Т.Л. Архипкіна, к. мед. н., ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», м. Харків

Л.П. Любімова, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», м. Харків

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) є поширеним ендокринним розладом, що розвивається у 10–15% жінок репродуктивного віку. Протягом останніх двох десятиліть активно вивчається ефективність застосування инозитолу в нормалізації клінічних і гормональних порушень, пов'язаних із СПКЯ. Інозитол і його стереоізомери класифікуються як інсуліносенсібілізатори і діють як другий провідник шляхів передачі інсуліну. Найбільш вивченими в даний час є два з дев'яти існуючих стереоізомерів – міо-інозитол і D-хіро-інозитол, які відіграють важливу роль у фізіології та лікуванні СПКЯ.

Метою дослідження стало вивчення ефективності застосування Проталісу у хворих із СПКЯ. Було обстежено 40 жінок із СПКЯ (середній вік $24,4 \pm 0,8$ року), резистентних до проведеного раніше лікування кломіфена цитратом. Проталіс призначався протягом трьох місяців, після закінчення прийому Проталісу для відновлення фертильності застосовували кломіфена цитрат за стандартною схемою. Визначали рівні лютеїнізуючого гормону, фолікулостимулюючого гормону, глобуліну, що зв'язує статеві гормони, загального тестостерону, антимюллерового гормону, гомоцистеїну, фолієвої кислоти, розраховували індекс вільних андрогенів. Досліджували в сироватці крові інсулін натще і через 120 хвилин після навантаження глюкозою, розраховували індекс HOMA-IR, вивчали показники ліпідного обміну.

Монотерапія Проталісом дозволила нормалізувати менструальний цикл у 52,5% учасниць дослідження, відновити овуляцію у 40%, сприяла настанню вагітності у 7,5% хворих із СПКЯ, в комбінації з кломіфена цитратом у 27,5% жінок, раніше стійких до кломіфена. Не виявлено динаміки зміни індексу маси тіла, співвідношення окружність талії/окружність стегон і гірсутизму. Встановлено зменшення гіперандрогенії за рахунок зниження тестостерону і підвищення глобуліну, що зв'язує статеві гормони, покращилися показники вуглеводного, ліпідного обміну, фолатного статусу.

Монотерапію Проталісом можна рекомендувати хворим із СПКЯ як попередню підготовку, що потенціює ефекти кломіфена цитрату, за наявності інсулінорезистентності. Доцільно розглянути застосування Проталіса в комплексі з препаратами, застосовуваними під час стандартних схем лікування СПКЯ.

Ключові слова: синдром полікістозних яєчників, гіперінсулінемія, інсулінорезистентність, гіперандрогенія, інозитол, Проталіс.

EFFICIENCY OF THE D-CHIRO-INOSITOL FOR THE POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

T.L. Arkhipkina, PhD, State Institution "Institute of Endocrine Pathology Problems named after V.Y. Danilevskyi of the NAMS of Ukraine", Kharkiv

L.P. Liubimova, State Institution "Institute of Endocrine Pathology Problems named after V.Y. Danilevskyi of the NAMS of Ukraine", Kharkiv

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common endocrine disorder that develops in 10–15% of reproductive aged women. Over the past two decades, the inositol effectiveness in normalizing the clinical and hormonal disorders associated with PCOS has been actively studied. Inositol and its stereoisomers are classified as insulin sensitizers and act as a second conductor for insulin transmission routes. Myo-inositol and D-chiro-inositol are two of the nine existing stereoisomers the most studied currently, which play an important role in the PCOS physiology and treatment.

The aim of the study was to study the Protalis effectiveness in patients with PCOS. 40 women with PCOS (mean age 24.4 ± 0.8 years) who were resistant to previous treatment with clomiphene citrate were examined. Protalis was administered for three months, after the end of the drug intake clomiphene citrate was used according to the standard regimen to restore fertility.

The levels of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, sex hormone binding globulin, total testosterone, antiMullerian hormone, homocysteine, folic acid were determined, and free androgen index was calculated. Fasting insulin was tested in serum and 120 minutes after the glucose load, the HOMA-IR was calculated, and lipid metabolism parameters were studied.

Monotherapy with Protalis normalized the menstrual cycle in 52.5%, restore ovulation in 40%, contributed to the pregnancy in 7.5% patients with PCOS, in combination with clomiphene citrate in 27.5% women previously resistant to clomiphene. No changes in body mass index, waist circumference/hip circumference or hirsutism were found. A decrease in hyperandrogenism due to a testosterone decrease and an sex hormone binding globulin increase was found, the carbohydrate, lipid metabolism, and folate status improved.

Protalis monotherapy can be recommended for patients with PCOS as a preliminary preparation, potentiating the clomiphene citrate effects, on the background insulin resistance. It is advisable to consider the Protalis use in combination with drugs for standard treatment of PCOS.

Keywords: polycystic ovary syndrome, hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogeny, inositol, Protalis.